

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.46:615.22

Сравнительная оценка эффективности комбинаций антагониста кальция с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

А. Г. Душина, Р. А. Либис

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

Контактная информация:

Душина Алена Геннадьевна,
ФГБОУ ВО ОрГМУ
Минздрава России,
пр. Гагарина, д. 23, Оренбург,
Россия, 460040.
Тел.: +7(3532)35–70–15.
E-mail: al.dushina@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию
09.04.17 и принята к печати 18.04.17.*

Резюме

Цель исследования — оценить динамику клинического состояния, качества жизни и структурно-функциональных показателей миокарда у пациентов с ранними стадиями хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ФВ) при включении в стандартную схему лечения комбинации дигидропиридинового антагониста кальция и блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов к ангиотензину II). **Материалы и методы.** Обследовано 104 пациента с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ (ФВ > 50%) I–IIА стадии, I–III функционального класса, которые в зависимости от особенностей терапии были разделены на три группы: первая группа (37 пациентов) получала свободную комбинацию амлодипина (средняя доза $6,9 \pm 2,1$ мг/сут) и периндоприла аргинина (средняя доза $12,3 \pm 2,9$ мг/сут), вторая (37 пациентов) — свободную комбинацию S (-) амлодипина (средняя доза $3,2 \pm 1,1$ мг/сут) и валсартана (средняя доза $130,8 \pm 38,8$ мг/сут), третья — контрольная группа (30 пациентов) — стандартную терапию хронической сердечной недостаточности в соответствии с Национальными рекомендациями. Обследование всех пациентов осуществлялось исходно и через 12 недель и включало оценку клинического статуса, качества жизни с помощью Миннесотского опросника, проведение теста с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, стандартное эхокардиографическое исследование и определение уровня N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в гепаринизированной венозной крови. **Результаты и выводы.** Во всех группах отмечено уменьшение выраженности клинической симптоматики хронической сердечной недостаточности, улучшение переносимости физической нагрузки, повышение уровня качества жизни, регресс гипертрофии миокарда левого желудочка. Более выраженное улучшение результатов теста с 6-минутной ходьбой и уменьшение степени гипертрофии миокарда левого желудочка наблюдалось в группе пациентов, получающих блока-

тор рецепторов к ангиотензину II и антагонист кальция, улучшение диастолической функции — в группе пациентов, получающих ингибитор ангиотензинпревращающего фермента и антагонист кальция.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, антагонист кальция, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Для цитирования: Душина А. Г., Либис Р. А. Сравнительная оценка эффективности комбинаций антагониста кальция с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса. *Артериальная гипертензия*. 2018;24(1):6–14. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-6-14

Efficiency of combinations of calcium antagonist with renin-angiotensin- aldosterone system blockers in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction

A. G. Dushina, R. A. Libis
Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Corresponding author:
Alena G. Dushina,
Orenburg State Medical University,
23 Gagarin avenue, Orenburg,
460040 Russia.
Phone: +7(3532)35–70–15.
E-mail: al.dushina@yandex.ru

*Received 9 April 2017;
accepted 18 April 2017.*

Abstract

Objective. To estimate changes in clinical status, quality of life, structural and functional myocardial parameters in patients with early stages of chronic heart failure with preserved ejection fraction (EF) with the combination treatment by calcium antagonist and renin-angiotensin-aldosterone system blocker (angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker). **Design and methods.** We examined 104 patients with chronic heart failure with preserved EF (EF > 50%). All patients were divided into three groups: the first group (n = 37) was treated by combination of amlodipin (average dose 6,9 ± 2,1 mg/day) and perindopril arginine (average dose 12,3 ± 2,9 mg/day), the second group (n = 37) — by combination of S (-) amlodipin (average dose 3,2 ± 1,1 mg/day) and valsartan (average dose 130,8 ± 38,8 mg/day), the third control group (n = 30) — by standard therapy of chronic heart failure. All patients underwent full examination at baseline and in 12 weeks, including clinical status, the level of N-terminal brain natriuretic propeptide, quality of life by Minnesota questionnaire, 6-minute walk test, electrocardiogram monitoring, and heart ultrasound. **Results and conclusions.** Decrease in clinical manifestations and symptoms of chronic heart failure, improvement of exercise tolerance, increase in quality of life, regress of myocardial hypertrophy were found in all groups. Increased exercise tolerance and reduction in the degree of myocardial hypertrophy was the most expressed in the first group (calcium antagonist + angiotensin II receptor blocker), improvement of diastolic function — in the second group (calcium antagonist + angiotensin converting enzyme inhibitor).

Key words: chronic heart failure with preserved ejection fraction, calcium antagonist, renin-angiotensin-aldosterone system blockers

For citation: Dushina AG, Libis RA. Efficiency of combinations of calcium antagonist with renin-angiotensin-aldosterone system blockers in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2018;24(1):6–14. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-1-6-14

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является неизбежным исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время около 1–2% взрослого населения в развитых странах имеют ХСН с преобладанием риска > 10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет [1], и в ближайшие 20 лет ожидается увеличение распространенности ХСН на 25% [2].

Сегодня принято разделять пациентов с сердечной недостаточностью на основе фракции выброса (ФВ), что имеет большое значение в связи с различными причинами, лежащими в основе патологии, и ответом на проводимую терапию [3]. Согласно данным многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН в России, количество пациентов с сохраненной ФВ левого желудочка (ЛЖ) при использовании критерия > 50% составляет 56,8%. По существующим прогнозам, уже к 2020 году число больных ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ возрастет до 80% [4]. Все это позволяет говорить о ХСН с сохраненной фракцией выброса (СФВ) (ХСН-СФВ) как о неинфекционной эпидемии XXI века [5].

Несмотря на столь широкое распространение, до сих пор нет лечения пациентов с ХСН-СФВ, которое снижало бы заболеваемость и смертность [6].

Так как в большинстве случаев в основе ХСН-СФВ лежит диастолическая дисфункция (ДД), идеальными для длительного лечения представляются средства, способные улучшать активное расслабление и растяжимость миокарда [7]. Комбинация дигидропиридинового антагониста кальция (АК) и блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатора рецепторов к ангиотензину II (БРА II) — представляется в этом отношении перспективной, так как оказывает комплексное действие на ДД.

Цель исследования — оценить динамику клинического состояния, качества жизни и структурно-функциональных показателей миокарда у пациентов с ранними стадиями ХСН-СФВ при включении в стандартную схему лечения комбинации дигидропиридинового антагониста кальция и блокатора РААС (ИАПФ/БРА II).

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 104 пациента, соответствующие следующим критериям: 1) информированное согласие на участие; 2) возраст от 40 до 80 лет; 3) диагноз ХСН-СФВ (ФВ > 50%)

I–IIА стадии, I–III функционального класса (ФК), развившейся на фоне артериальной гипертензии или артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца. Диагноз ХСН-СФВ устанавливался на основе существующих Национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН [8].

Критериями исключения из исследования были: прием изучаемой комбинации на момент включения; гиперчувствительность к препаратам изучаемой комбинации; исходная артериальная гипотензия (артериальное давление < 100 мм рт. ст.); острое коронарное событие в течение трех последних месяцев; гемодинамически значимый врожденный или приобретенный порок сердца; гемодинамически значимые нарушения ритма; воспалительное поражение сердца любого генеза (эндокардит, миокардит, перикардит); ХСН IV ФК; тяжелая легочная, почечная или печеночная патология; любое состояние с предполагаемой продолжительностью жизни менее 3 лет; беременность; кормление грудью; психические расстройства.

Методом простой рандомизации все пациенты были разделены на три группы (две исследуемые и контрольная), сопоставимые по полу, возрасту, этиологии, стадии и степени выраженности сердечной недостаточности. В первую группу были включены 37 пациентов, которым дополнительно к стандартной терапии ХСН была добавлена свободная комбинация амлодипина (средняя доза $6,9 \pm 2,1$ мг/сут) и периндоприла аргинина (средняя доза $12,3 \pm 2,9$ мг/сут), во вторую — 37 пациентов, получающих свободную комбинацию S (-) амлодипина (средняя доза $3,2 \pm 1,1$ мг/сут) и валсартана (средняя доза $130,8 \pm 38,8$ мг/сут). Контрольную группу составили 30 пациентов, которые находились на стандартной лекарственной терапии в соответствии с Национальными рекомендациями ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН [8]. Общая клиническая характеристика групп представлена в таблице 1.

Обследование всех пациентов осуществляли исходно и через $13,2 \pm 1,1$ недели (минимальный срок наблюдения — 12 недель).

Проводили общеклиническое обследование с оценкой тяжести ХСН в баллах по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) (Cody R., 1993 в модификации Мареева В.Ю., 2000), оценку качества жизни с помощью Миннесотского опросника «Жизнь пациента с ХСН» [9], тест с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру, стандартное эхокардиографическое исследование в одномерном (М), двухмерном (В) и доплеровском (Д) режимах

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

Показатель	I группа (ИАПФ + АКК) (n = 37)	II группа (БРА II + АКК) (n = 37)	Контроль (n = 30)
Возраст, годы (M ± SD)	58,9 ± 7,4	61,2 ± 8,2	61,5 ± 6,2
Пол (мужчины/женщины), n (%)	10 (27,0)/ 27 (73,0)	15 (40,5)/ 22 (49,5)	7 (23,3)/ 23 (76,7)
Этиология ХСН-СФВ, n (%):			
АГ	16 (43,2)	21 (56,8)	9 (30,0)
АГ + ИБС	21 (56,8)	16 (43,2)	21 (70,0)
ФК ХСН, n (%):			
I	10 (27,0)	12 (32,4)	10 (33,3)
II	22 (59,5)	20 (54,1)	18 (60,0)
III	5 (13,5)	5 (13,5)	2 (6,7)
Степень АГ, n (%):			
1	0 (0)	1 (2,7)	3 (10,0)
2	12 (32,4)	10 (27,0)	11 (36,7)
3	25 (67,6)	26 (70,3)	16 (53,3)
ПИКС, n (%)	7 (18,9)	5 (13,5)	4 (13,3)
СД, n (%)	5 (13,5)	9 (24,3)	5 (16,7)

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АКК — антагонист кальциевых каналов; БРА II — блокатор рецепторов к ангиотензину II; ХСН-СФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ФК — функциональный класс; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; СД — сахарный диабет.

на аппарате SonoScape 8000 (Корея), определение уровня N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в гепаринизированной венозной крови.

При эхокардиографии (ЭхоКГ) измерялись следующие показатели: размер правого предсердия (мм), правого желудочка (мм), левого предсердия (мм), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП, мм) и задней стенки (ЗС, мм) ЛЖ, конечно-систолический размер (мм) и конечно-диастолический размер (мм) ЛЖ, ФВ. Масса миокарда ЛЖ (г), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ, г/м²), относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывались по общепринятым формулам. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому кровотоку с измерением скорости раннего (Е, м/с) и позднего (А, м/с) диастолического наполнения, времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT, мс) и диастолического наполнения (DT, мс).

В зависимости от параметров трансмитрального диастолического кровотока выделяли три типа нарушения диастолической функции [10]:

- тип «замедленной релаксации»: $E/A < 1,0$; $IVRT > 90-100$ мс; $DT > 220$ мс;
- «псевдонормальный» тип: $E/A \geq 1,0$; $IVRT > 70$ мс; $DT > 150$ мс;
- «рестриктивный» тип: $E/A \geq 2,0$; $IVRT < 70$ мс; $DT < 150$ мс.

Но так как на оценку трансмитрального кровотока не всегда можно полагаться, учитывалось наличие других эхокардиографических параметров, ассоциированных с ДД. Так, доказательством наличия ДД могут быть: концентрическая гипертрофия [11], увеличение ИММ ЛЖ > 122 г/м² у женщин и > 149 г/м² у мужчин [12], увеличение размеров левого предсердия на фоне интактного атриовентрикулярного клапана [13, 14].

Уровень NT-proBNP в гепаринизированной венозной крови определялся с помощью тест-полосок Roche Cardiac proBNP⁺ на анализаторе Cobas h 232. Учитывая, что в исследование включались амбулаторные пациенты, как правило, с постепенным нарастанием симптомов ХСН, за пороговое значение был принят уровень NT-proBNP более 125 пг/мл [8].

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием программного обеспечения Statistica 6.1. С помощью критерия Шапиро–Уилка определяли тип распределения переменных. Количественные показатели, характеризующиеся нормальным распределением, были представлены в виде $M \pm SD$, при ненормальном распределении данные представлены в виде $M_c [LQ; UQ]$. Для качественных признаков рассчитывалась абсолютная и относительная частота встречаемости (n, %). Сравнение количественных, нормально распределенных признаков проводилось с использованием параметрических методов (t-критерий для

зависимых и независимых выборок), для остальных признаков значимость различий оценивалась непараметрическими методами (критерий Вилкоксона в зависимых группах, критерий Манна–Уитни в независимых группах). Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты и их обсуждение

Обследовано 104 пациента с ХСН-СФВ (ФВ $> 50\%$) I–IIА стадии, I–III ФК в возрасте от 47 до 77 лет (средний возраст $60,5 \pm 7,4$ года).

На протяжении наблюдения все пациенты получали адекватное лечение ХСН и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, в том числе проводилась коррекция доз антигипертензивных препаратов до достижения целевых значений артериального давления (менее 140/90 мм рт. ст.). Терапия, наиболее часто принимаемая пациентами в ходе исследования, представлена в таблице 2.

Исходно среднее значение систолического артериального давления в I группе было $150,1 \pm 13,2$ мм рт. ст., диастолического — $93,1 \pm 5,3$ мм рт. ст., во II группе — $152,8 \pm 12,4$ и $94,2 \pm 6,6$ мм рт. ст., в III группе — $149,4 \pm 14,7$ и $92,8 \pm 6,9$ мм рт. ст. соответственно ($p > 0,05$). На фоне проводимой терапии показатели снизились и состави-

ли: $126,5 \pm 8,7$ и $84,3 \pm 6,4$ мм рт. ст. в I группе, $129,1 \pm 9,7$ и $85,3 \pm 5,6$ мм рт. ст. во II группе, $128,6 \pm 9,1$ и $85,9 \pm 5,3$ мм рт. ст. в III группе ($p > 0,05$).

В течение исследования проводился контроль частоты сердечных сокращений, наджелудочковой и желудочковой эктопической активности. Средняя частота сердечных сокращений днем в группах соответственно составила $72,5 \pm 8,1$, $76,2 \pm 9,2$ и $75,3 \pm 8,6$ в минуту, ночью — $63,3 \pm 6,4$, $61,8 \pm 9,1$ и $63,8 \pm 7,2$ в минуту и значимо не менялась. Значимых изменений в количестве желудочковых и наджелудочковых экстрасистол во время наблюдения также получено не было.

Эффективность проводимого лечения оценивалась по динамике клинических симптомов ХСН-СФВ, переносимости физической нагрузки, также учитывалось изменение уровня качества жизни и морфофункциональных показателей миокарда.

В таблице 3 представлены данные балльной оценки клинического состояния пациентов с ХСН-СФВ исходно и через 12 недель лечения. Значимое улучшение клинического состояния (уменьшение одышки, утомляемости, сердцебиения), уменьшение объективных признаков ХСН (застойных хрипов в легких, пастозности и отеков ног, гепатомегалии) наблюдалось во всех группах, что сопровожда-

ТАБЛИЦА 2
ЧАСТОТА НАЗНАЧЕНИЯ КЛАССОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ (%)

Таблица 2

Класс лекарственных препаратов	I группа (ИАПФ + АКК)	II группа (БРА II + АКК)	Контроль
Группа лекарственных препаратов			
ИАПФ/БРА II	100	100	60/40
АКК	100	100	0
β -адреноблокаторы	64,9	73,0	76,7
Диуретики	24,3	24,3	50,0
Антиагреганты	54,1	56,8	56,7
Статины	40,5	37,8	40,0
Цитопротекторы (триметазидин)	16,2	21,6	23,3

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АКК — антагонист кальциевых каналов; БРА II — блокатор рецепторов к ангиотензину II.

ТАБЛИЦА 3
ДИНАМИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ПО ШКАЛЕ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ, $M_e [Q_{25}; Q_{75}]$

Таблица 3

ШОКС, баллы	I группа (ИАПФ + АКК)	II группа (БРА II + АКК)	Контроль
Исходно	4,0 [2,0; 4,0]	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]
После лечения	2,0 [1,0; 2,0]*	2,0 [1,5; 3,0]*	2,0 [2,0; 3,0]*
Δ , %	-50,0 [-50,0; -33,3]**	-50,0 [-50,0; -31,0]**	-33,3 [-33,3; 0,0]

Примечание: ШОКС — шкала оценки клинического состояния; ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АКК — антагонист кальциевых каналов; БРА II — блокатор рецепторов к ангиотензину II; * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 4

**ДИНАМИКА РЕЗУЛЬТАТОВ ТЕСТА
С ШЕСТИМИНУТНОЙ ХОДЬБОЙ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ, М ± SD**

Тест с 6-минутной ходьбой, м	I группа (ИАПФ + АКК)	II группа (БРА II + АКК)	Контроль
Исходно	402,8 ± 76,0	388,9 ± 87,8	384,1 ± 66,4
После лечения	424,3 ± 105,5*	439,5 ± 98,4*	407,0 ± 70,3*
Δ, %	6,3 ± 19,5	11,6 ± 8,4**	6,6 ± 10,6

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АКК — антагонист кальциевых каналов; БРА II — блокатор рецепторов к ангиотензину II; * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными значениями; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 5

РЕЗУЛЬТАТЫ МЕЖГРУППОВОГО АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, M_e [Q₂₅; Q₇₅]

Показатель	I группа (ИАПФ + АКК)	II группа (БРА II + АКК)	Контроль
Качество жизни в целом, Δ, %	-25,0 [-35,2; -3,8]	-26,0 [-44,0; 0,0]	-26,8 [-33,3; -18,2]
Физический компонент, Δ, %	-21,0 [-29,6; 7,7]	-20,1 [-50,0; 0,0]	-17,0 [-25,0; 0,0]
Социально-экономический компонент, Δ, %	-22,2 [-38,1; 0,0]*	-29,3 [-41,7; 0,0]	-43,1 [-46,7; -16,7]
Психоэмоциональный компонент, Δ, %	-29,3 [-50,0; 0,0]	-23,4 [-50,0; 0,0]	-33,3 [-50,0; 0,0]

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АКК — антагонист кальциевых каналов; БРА II — блокатор рецепторов к ангиотензину II; * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

лось уменьшением количества набранных баллов по ШОКС. Однако положительная динамика в I и II группе была сопоставимой и существенно более выраженной по сравнению с группой контроля.

Объективно оценить переносимость физической нагрузки позволяет тест с 6-минутной ходьбой. Результаты, полученные в ходе исследования, продемонстрировали увеличение толерантности к физической нагрузке во всех группах (табл. 4). Нельзя не отметить, что эти изменения были более значимы в группе пациентов, получающих комбинацию БРА II и АК.

Начиная с 90-х годов XX века, все большее внимание уделяется оценке качества жизни при сердечно-сосудистых заболеваниях [15]. Качество жизни можно рассматривать как самостоятельную характеристику самочувствия больного и эффективности терапии, дополняющую традиционный анализ объективных клинических и инструментальных данных [16]. Оценка показателей Миннесотского опросника у всех пациентов в ходе динамического наблюдения показала существенное улучшение качества жизни (табл. 5).

На фоне лечения происходило снижение как медианы качества жизни в целом, так и медиан отдельных его компонентов (физического, социально-

экономического, психоэмоционального). Значимых различий по влиянию на качество жизни и его составляющие между группами получено не было. Исключение составила I группа, в которой влияние терапии на социально-экономический компонент было меньше, чем в группе контроля.

Всем пациентам исходно и через 12 недель лечения проводилось ЭхоКГ исследование. Анализ морфологии сердца, а также систолической и диастолической функции выявил ряд различий в ответ на проводимое лечение (табл. 6).

Среди параметров, характеризующих диастолическую функцию, значимые изменения были отмечены только в I (уменьшение времени изоволюмического расслабления) и контрольной (увеличение скорости раннего диастолического наполнения) группе, в то время как у пациентов II группы показатели трансмитрального кровотока остались неизменными. Конечно-диастолический размер ЛЖ, также косвенно отражающий состояние диастолической функции, значительно уменьшился на фоне терапии только у пациентов, получающих комбинацию ИАПФ и АК дополнительно к стандартной терапии.

Как известно, риск кардиоваскулярных осложнений и внезапной смерти у пациентов с артериаль-

ДИНАМИКА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МИОКАРДА, М ± SD

Показатель	I группа (ИАПФ + АКК)		II группа (БРА II + АКК)		Контроль	
	Исходно	После лечения	Исходно	Исходно	После лечения	Исходно
ФВ, %	65,2 ± 8,3	66,5 ± 8,9	65,4 ± 8,3	63,8 ± 6,9	67,0 ± 6,6	69,0 ± 6,4
ПЖ, мм	31,9 ± 2,7	31,4 ± 2,7	31,0 ± 3,5	31,9 ± 3,0	32,0 ± 2,3	30,8 ± 3,0*
ПП, мм	50,7 ± 3,4	50,6 ± 2,9	50,1 ± 5,9	52,0 ± 6,1	50,0 ± 3,9	48,3 ± 4,8
ЛП, мм	51,7 ± 7,3	52,7 ± 4,5	51,3 ± 7,9	54,1 ± 6,0	51,3 ± 5,3	52,0 ± 4,1
КДР, мм	51,9 ± 5,3	50,7 ± 5,1*	52,8 ± 4,3	53,2 ± 4,7	51,2 ± 5,0	51,2 ± 4,8
КСР, мм	33,5 ± 6,2	32,3 ± 6,2	33,9 ± 5,3	34,4 ± 5,0	32,4 ± 5,0	31,5 ± 4,9
МЖП, мм	13,3 ± 1,6	12,9 ± 1,1*	13,7 ± 1,5	13,2 ± 1,1*	13,0 ± 1,2	12,6 ± 1,0*
ЗС, мм	11,7 ± 1,4	11,4 ± 1,6	12,3 ± 1,3	11,9 ± 1,0*	11,4 ± 1,3	11,2 ± 1,1
ОТС	0,48 ± 0,07	0,48 ± 0,07	0,50 ± 0,06	0,47 ± 0,05*	0,48 ± 0,05	0,47 ± 0,05
ИММ ЛЖ, г/м ²	138,4 ± 23,5	127,1 ± 21,5*	151,3 ± 25,2	144,9 ± 22,8*	134,1 ± 25,7	131,8 ± 24,3
Е, см/сек	0,56 ± 0,16	0,65 ± 0,16	0,53 ± 0,16	0,58 ± 0,30	0,57 ± 0,13	0,59 ± 0,11*
А, см/сек	0,7 ± 0,18	0,66 ± 0,12	0,76 ± 0,18	0,74 ± 0,26	0,72 ± 0,18	0,70 ± 0,14
Е/А	0,87 ± 0,47	1,02 ± 0,36	0,73 ± 0,28	0,83 ± 0,44	0,86 ± 0,37	0,88 ± 0,23
IVRT, мс	119,3 ± 17,1	114,7 ± 46,4*	115,1 ± 20,9	122,2 ± 46,4	124,0 ± 27,0	111,1 ± 20,9
DT, мс	247,9 ± 70,5	242,6 ± 51,9	238,7 ± 57,5	236,1 ± 76,7	276,8 ± 60,7	281,7 ± 65,3

Примечание: ИАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АКК — антагонист кальциевых каналов; БРА II — блокатор рецепторов к ангиотензину II; ФВ — фракция выброса; ПЖ — правый желудочек; ПП — правое предсердие; ЛП — левое предсердие; КДР — конечный диастолический размер; КСР — конечный систолический размер; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗС — задняя стенка; ОТС — относительная толщина стенки; ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; * — $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными.

ной гипертензией коррелирует с массой миокарда ЛЖ [17]. Регресс гипертрофии миокарда в большей степени происходил у пациентов II группы и характеризовался уменьшением толщины МЖП, ЗС, ОТС и ИММ ЛЖ, в то время как в группе контроля снижалась лишь толщина МЖП на фоне приема лекарственных препаратов. В I группе отмечены изменения толщины МЖП и ИММ ЛЖ.

При включении в схему лечения изучаемой комбинации изменений в размерах полостей сердца, систолической функции зафиксировано не было.

Так как во всех группах отмечалось уменьшение толщины МЖП, проведено межгрупповое сравнение динамики данного показателя. Анализ выявил преимущества II группы по влиянию на толщину МЖП: динамика в I, II и контрольной группе соответственно составила $-3,4 \pm 3,1$, $-4,0 \pm 1,2$, $-2,9 \pm 1,5$ %.

Различий по влиянию на ИММ ЛЖ между I и II группой получено не было: $-7,0 \pm 9,1$ и $-4,3 \pm 13,4$ % при $p > 0,05$.

На момент начала лечения у абсолютного большинства пациентов (100 %) выявлены признаки ДД. Именно ДД отводится ведущая роль в развитии

ХСН-СФВ. При распределении типов ДД исходно нарушения по гипертрофическому типу были у 64,9, 78,4 и 56,7 % пациентов, по псевдонормальному — у 32,4, 21,6 и 43,3 % пациентов в I, II и контрольной группах соответственно. Рестриктивный тип был зафиксирован только в I группе у одного пациента (2,7%). На фоне лечения соотношение типов ДД значительно изменилось в I и II группе: доля пациентов с гипертрофическим типом уменьшилась и соответственно составила 45,9 и 70,3 %, в то время как количество пациентов с псевдонормальным типом возросло — 51,4 и 45,9 %. Выявлен один новый случай рестриктивной ДД у пациента, получающего БРА II и АК. В контрольной группе распределение существенно не изменилось: 60,0 и 40,0 % для пациентов с гипертрофическим и псевдонормальным типом.

Оценка трансмитрального диастолического кровотока не всегда позволяет отдифференцировать псевдонормализацию диастолической функции, при которой спектр трансмитрального потока приобретает «нормальный» вид. Учитывая значимое уменьшение степени гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов исследуемых групп, нельзя исключить,

что изменения, выявленные при оценке диастолической функции, имели тенденцию к нормализации, но в силу ограниченных возможностей метода были отнесены к псевдонормальному типу ДД.

Определение типа ремоделирования миокарда ЛЖ имеет большое прогностическое значение, так как позволяет оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Анализ геометрических моделей миокарда ЛЖ указывает на преобладание концентрической гипертрофии во всех группах. Так, на момент начала лечения данный тип ремоделирования наблюдался у 62,2% пациентов в I группе, у 91,9% — во II и 53,3% — в группе контроля. Остальные модели архитектоники ЛЖ встречались реже, их распространенность в группах соответственно составила: 18,9, 5,4, 23,3% — для эксцентрической гипертрофии и 13,5, 2,7, 16,7% — для концентрического ремоделирования. Нормальная модель ЛЖ была отмечена только у 5,4% пациентов в I группе и у 6,7% — в контрольной.

На фоне проводимого лечения и динамического изменения структурно-функциональных показателей миокарда произошло перераспределение и геометрических моделей ЛЖ. В I, II и I контрольной группе доля пациентов с концентрической гипертрофией соответственно составила 54,1; 64,9; 53,3%, с эксцентрической гипертрофией — 18,9; 27,0; 30,0%, с концентрическим ремоделированием — 18,9; 8,1; 13,4%, нормальная модель наблюдалась у 8,1% пациентов в I группе и у 3,3% — в группе контроля.

Концентрическая гипертрофия ЛЖ является самым прогностически неблагоприятным типом структурно-функциональной перестройки миокарда, с которым связано наибольшее число сердечно-сосудистых осложнений [13]. Как видно из полученных данных, только лечение в исследуемых группах приводило к уменьшению доли пациентов с данным типом ремоделирования, в группе контроля их число осталось неизменным.

Столь быстрая динамика показателей ремоделирования миокарда у пациентов I и II группы уже через 12 недель лечения, вероятно, объясняется взаимодополняющим действием компонентов изучаемой комбинации. Помимо уменьшения пре- и постнагрузки, увеличение которой является пусковым механизмом для развития гипертрофии миокарда, данная комбинация вызывает регресс уже имеющихся изменений, блокируя РААС и кальциевый механизм гипертрофии.

Выводы

1. Использование комбинации дигидропиридинового антагониста кальция и блокатора РААС

(ИАПФ / БРА II) у пациентов с ранними стадиями ХСН-СФВ в течение 12 недель приводит к уменьшению выраженности клинической симптоматики, улучшению переносимости физической нагрузки, повышению уровня качества жизни, а также к регрессу гипертрофии миокарда ЛЖ.

2. У пациентов с ХСН-СФВ, получающих БРА II и дигидропиридиновый АК дополнительно к стандартной терапии, через 12 недель лечения отмечается более выраженное повышение толерантности к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой и уменьшение степени гипертрофии миокарда ЛЖ по сравнению с пациентами, получающими ИАПФ и дигидропиридиновый АК.

3. Использование ИАПФ совместно с АК у пациентов с ранними стадиями ХСН-СФВ имело преимущества перед комбинацией БРА II с АК по влиянию на диастолическую функцию.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137–46.
2. Headenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(8):933–44.
3. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Failure*. 2014;2(2):97–112.
4. Мареев В. Ю. Вклад нарушения диастолы в формирование и прогрессирование сердечно-сосудистого континуума. Сердце. Образовательное приложение: сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией левого желудочка — эпидемия XXI века. 2010;2:1–5. [Mareev VYu. Contribution of diastolic dysfunction in formation and progressing of cardiovascular continuum. *Heart. Educational application: heart failure with preserved systolic function of left ventricle — epidemic of the 21st century*. 2010;2:1–5. In Russian].
5. Lüscher TF. Heart failure: the cardiovascular epidemic of the 21st century. *Eur Heart J*. 2015;36(7):395–97.
6. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
7. Ha J-W, Oh JK. Therapeutic strategies for diastolic dysfunction: a clinical perspective. *Cardiovasc Ultrasound*. 2009;17(3):86–95.
8. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013;14(7):379–472. [SEHF, RSC and RMSM national guidelines on chronic heart failure diagnostics

and treatment (fourth revision). Serdechnaja nedostatochnost' = Heart Failure. 2013;14(7):379–472. In Russian].

9. Rector TS, Francis GS, Cohn JN. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota living with heart failure questionnaire. Heart Failure. 1987;10:198–209.

10. Spirito P, Maron BJ, Bellotti P, Chiarella F, Vecchio C. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of pulsed Doppler ultrasound and digitized M-mode echocardiography. Am J Cardiol. 1986;58(9):837–43.

11. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? Circulation. 2001;104(7):779–82.

12. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2007;28(20):2539–50.

13. Appleton CP, Galloway JM, Gonzalez MS, Gaballa M, Basnight MA. Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease: additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction. J Am Coll Cardiol. 1993;22(7):1972–82.

14. Tsang TSM, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. Am J Cardiol. 2002;90(12):1284–89.

15. Коц Я. И., Либис Р. А. Качество жизни у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиология. 1993; 33(5):66–72. [Kots YaI, Libis RA. Life quality in patients with cardiovascular diseases. Kardiologiya. 1993;33(5):66–72. In Russian].

16. Беленков Ю. Н. Определение качества жизни у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 1993;33(2):85–8. [Belenkov YuN. Definition of life quality in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 1993;33(2):85–8. In Russian].

17. Dame B, Girerd X, Safar ME, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. Hypertension. 1989;13(4):392–400.

18. Коиради А. О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка. Артериальная гипертензия. 2005;11(2):105–9. [Konradi AO. Treatment of arterial hypertension in special groups of patients. Hypertrophy of the left ventricle. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2005;11(2):105–9. In Russian].

Информация об авторах

Душина Елена Геннадьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии имени Р. Г. Межебовского ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России;

Либис Роман Аронович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии имени Р. Г. Межебовского ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России.

Author information

Alena G. Dushina, MD, Assistant, Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University;

Roman A. Libis, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of Internal Diseases, Orenburg State Medical University.